

本藥限由醫師使用

1 說明及成分

藥物劑型

裝於一袋以上的輸注用細胞懸浮液，供靜脈輸注用。

外觀：無色至淡黃色的細胞懸浮液。

活性成分

Tisagenlecleucel：使用帶有抗 CD19 嵌合抗原受體 (chimeric antigen receptor, CAR) 基因編碼的慢病毒 (Lentivirus) 載體，以基因修飾方式體外改造的自體 T 細胞。

賦形劑

賦形劑	儲存液的賦形劑濃度
Plasma-lyte A 注射液，pH 7.4 (多種電解質注射液，第 1 型)	31.25% (v/v)
含 5% 葡萄糖的 0.45% 氯化鈉注射液	31.25% (v/v)
25% 人類白蛋白	20% (v/v)
含 10% 聚葡萄糖 40 (LMD) 的 5% 葡萄糖注射液	10% (v/v)
DMSO	7.5% (v/v)

2 適應症

Kymriah[®] 是一種經過基因修飾的自體免疫細胞療法，適用於治療：

- 患有難治型、移植後復發、第二次或二次以上復發之 B 細胞急性淋巴性白血病 (ALL) 的 25 歲以下兒童和年輕成人病人。
- 經兩線或兩線以上全身治療後之復發性或難治性瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL) 的成人病人。

3 劑量療程與用法

Kymriah 的製造和放行通常需要約 3 至 4 週。

必須在上市許可證持有者 (MAH) 認證的治療中心給予 Kymriah。治療應在具治療血液惡性腫瘤經驗，並受過授予 Kymriah 和使用 Kymriah 治療病人之處置方式訓練的醫護專業人員指導和監督下開始。在輸注之前，必須確保足以為每位病人提供至少兩劑 tocilizumab 的存量，以防萬一發生細胞激素釋放症候群 (cytokine release syndrome)，且現場必須配備急救設備。治療中心應能及時提供額外劑量的 tocilizumab (請參閱表 5-1)。

僅限自體使用

僅限靜脈注射使用。不應使用白血球去除過濾器

供單次治療用

劑量療程

以單次一次性治療提供 Kymriah。

兒童和年輕成人 B 細胞急性淋巴性白血病病人的劑量：

- 50 公斤以下的病人：0.2 至 5.0 x 10⁶ CAR 陽性之活 T 細胞/公斤體重。
- 大於 50 公斤的病人：0.1 至 2.5 x 10⁸ CAR 陽性之活 T 細胞 (非依據體重)。

DLBCL 病人的劑量：

- 0.6 至 6.0 x 10⁸ CAR 陽性之活 T 細胞 (非依據體重)。

治療前處理 (淋巴細胞清除性化療 lymphodepleting chemotherapy)

建議在 Kymriah 輸注前給予淋巴細胞清除性化療，除非輸注前一週內白血球 (WBC) 計數每微升 ≤ 1,000 個細胞 (1,000 cells/ μ L)。

建議在完成淋巴細胞清除性化療後 2 至 14 天內輸注 Kymriah。必須在開始淋巴細胞清除性化療之前先確認 Kymriah 是否已可用。如果在完成淋巴細胞清除性化療和 Kymriah 輸注之間的間隔延遲超過 4 週且 WBC 計數每微升 > 1,000 個細胞，則病人在接受 Kymriah 之前應再次接受淋巴細胞清除性化療。

B 細胞 ALL：建議的淋巴細胞清除性化療療法為：

- Fludarabine (每日靜脈輸注 30 mg/m²，持續 4 天) 和 cyclophosphamide (在接受第一劑 fludarabine 時開始，每日靜脈輸注 500 mg/m²，持續 2 天)。

如果病人在接受淋巴細胞清除性化療前不久使用 cyclophosphamide 曾出現先前第 4 級出血性膀胱炎，或證實對含 cyclophosphamide 療法為化療難治狀態，則應使用以下療法：

- Cytarabine (每日靜脈輸注 500 mg/m²，持續 2 天) 和 etoposide (在接受第一劑 cytarabine 時開始，每日靜脈輸注 150 mg/m²，持續 3 天)

DLBCL：建議的淋巴細胞清除性化療療法為：

- Fludarabine (每日靜脈輸注 25 mg/m²，持續 3 天) 和 cyclophosphamide (在接受第一劑 fludarabine 時開始，每日靜脈輸注 250 mg/m²，持續 3 天)。

如果病人在接受淋巴細胞清除性化療前不久授予 cyclophosphamide 曾出現先前第 4 級出血性膀胱炎，或證實對含 cyclophosphamide 療法為化療難治狀態，則應使用以下療法：

- Bendamustine (每日靜脈輸注 90 mg/m²，持續 2 天)。

特殊族群

腎功能不全與肝功能不全

作為細胞療法，預期 Kymriah 不會經由腎臟排除或肝臟代謝。目前尚未針對腎或肝功能不全病人進行研究。

兒童病人

B 細胞 ALL：目前尚未對 3 歲以下的兒童病人進行正式研究。

DLBCL：無可用資料，目前尚未確立 18 歲以下兒童和青少年 DLBCL 病人使用 Kymriah 的安全和療效。

老年病人 (65 歲以上)

B 細胞 ALL：目前尚未確立此族群使用 Kymriah 的安全和療效。

DLBCL：無需對 65 歲以上病人調整劑量 (請參閱「臨床藥理學」)。

對於 B 型肝炎病毒 (HBV)、C 型肝炎病毒 (HCV) 或人類免疫缺陷病毒 (HIV) 血清反應陽性的病人

目前沒有針對 HIV 檢測為陽性或活性 HBV 或 HCV 感染病人的 Kymriah 製造經驗，這些病人的白血球細胞分離原料將不被接受使用於 Kymriah 製造。在收集細胞以供製造前，必須根據臨床準則進行 HBV、HCV 和 HIV 之篩檢。

活動性中樞神經系統 (CNS) 白血病或淋巴瘤

患有活動性 CNS 白血病和 CNS 淋巴瘤的病人中使用 Kymriah 的經驗有限。因此，目前尚未確立 Kymriah 在這些族群中的風險/效益。

並存疾病

臨床試驗均排除患有活動性中樞神經系統疾病或腎、肝、肺或心功能不足的病人。這些病人可能較容易產生所提到的 Kymriah 輸注後不良反應，需要特別注意。

輸注前的安全性監測

由於與 Kymriah 治療相關的風險，如果病人有以下任何一種情況，應延遲輸注。

- 之前進行的化療尚未獲緩解的嚴重不良反應 (尤其是肺部反應、心臟反應或低血壓)。
- 活性非控制的感染。
- 活 (躍) 性移植抗宿主疾病 (GVHD)。
- 淋巴細胞清除性化療後白血病負荷 (leukemia burden) 出現顯著臨床惡化或淋巴瘤出現快速惡化。

給藥方式

前置用藥：

為減少可能的急性輸注反應，建議在 Kymriah 輸注前約 30 至 60 分鐘內授予病人 acetaminophen/paracetamol 和 diphenhydramine 或另一種 H1 抗組織胺藥的前置用藥。應避免預防性使用全身性皮質類固醇，因為其可能會干擾 Kymriah 的活性 (請參閱「警語和注意事項」)。

輸注後監測

- 輸注 Kymriah 後，應對病人在至少第一週內就細胞激素釋放症候群、神經事件和其他毒性的徵兆和症狀，監測至少 2 至 3 次。醫師應考慮住院觀察或在首次出現細胞激素釋放症候群和/或神經事件的徵兆和症狀時考慮住院。
 - 應指示病人在輸注後留在合格臨床機構附近 (2 小時路程) 至少 4 週。處理或給予 Kymriah 之前採取的預防措施
- Kymriah 含有經過基因修飾的人體白血球細胞。因此，如同任何人體衍生材料，處理 Kymriah 的醫護專業人員應採取適當的預防措施 (戴手套和眼鏡)，以避免可能傳播傳染性疾病。

輸注準備作業

病人身份確認：在 Kymriah 輸注之前，必須確認病人的身份符合 Kymriah 輸注袋上的病人識別碼。

檢查和解凍輸注袋：應協調 Kymriah 解凍和輸注的時間。應事先確認輸注開始時間並依此調整解凍時機，以便在病人準備好時可以輸注 Kymriah。

解凍時輸注袋應放置在第二個無菌袋子內，以避免洩漏時溢出，並保護輸注端口在解凍過程中免受污染。在解凍之前，應檢查輸注袋是否有任何破損或裂痕。Kymriah 應在 37°C 下使用水浴或乾燥解凍方法解凍，直到輸注袋中沒有可見的冰，此時輸注袋應立即從解凍裝置中移出，解凍完成後不應保存在 37°C 下。

一旦 Kymriah 解凍並置於室溫 (20°C 至 25°C) 下，應在 30 分鐘內進行輸注 (包括輸注期間的任何中斷)，以維持最大的產品存活力。

如果接受的治療劑量多於一個輸注袋，則在已安全輸注第一袋的內容物前，不應解凍第二袋。

如果 Kymriah 袋發生受損或洩漏，則不應進行輸注，應根據當地生物安全性程序予以丟棄，並連絡諾華公司。

給藥方式

不應對 Kymriah 輸注袋進行操作。例如，在輸注前不得洗滌 Kymriah (離心與重新懸浮在新媒介中)。應輸注輸注袋的所有內容物。

Kymriah 應以不含乳膠且不含白血球清除過濾器的管路進行靜脈輸注，以每分鐘 10 至 20 mL 的重力流速進行。應以注射用氯化鈉 9 mg/mL (0.9%) 溶液在輸注前預處理灌注管路，並在輸注後沖洗管路。當 Kymriah 輸注袋輸注結束時，Kymriah 輸注袋應以 10 至 30 mL 的注射用氯化鈉 9 mg/mL (0.9%) 溶液進行沖洗，藉由回灌方式確保儘可能將輸注袋內所有細胞都輸注到病人體內。

在臨床試驗中，靜脈推注是另一種少量投予 Kymriah 的方法。有關棄置的特別注意事項，請參閱「藥物資訊」。

4 禁忌症

已知對 tisagenlecleucel 或本品劑型的任何成分 (包括 dimethyl sulfoxide (DMSO) 或聚葡萄糖 40) 過敏的病人禁用 Kymriah。

5 警語與注意事項

病人須知

輸注前，病人應閱讀「病人須知包中的病人衛教傳單」。特別是應該仔細教育病人，如果在輸注 Kymriah 後出現細胞激素釋放症候群 (CRS)、神經症狀或其他毒性，應立即通報醫師，並告知他們接受輸注後至少 4 週的時間，應停留在距離接受 Kymriah 治療處 2 小時路程內的地方。

血液、器官、組織和細胞捐贈

接受 Kymriah 治療的病人不得捐贈血液、器官、組織、精子、卵母細胞和其他細胞。

細胞激素釋放症候群

Kymriah 輸注後常發生細胞激素釋放症候群 (CRS)，包括危及生命或致命事件。幾乎在所有病例中，CRS 的出現發生在兒童和年輕成人 B 細胞 ALL 病人輸注 Kymriah 後的 1 至 10 天 (發生時間中位數為 3 天)，及成人 DLBCL 病人輸注 Kymriah 後的 1 至 9 天 (發生時間中位數為 3 天)。CRS 緩解的中位數時間在 B 細胞 ALL 為 8 天，而在 DLBCL 病人為 7 天。

CRS 的徵兆和症狀可能包括發燒、寒顫、肌痛、關節痛、噁心、嘔吐、腹瀉、發汗、皮疹、厭食、疲倦、頭痛、低血壓、呼吸困難、呼吸急促和缺氧。還可能觀察到器官功能障礙，包括心臟功能不全和心律不整、腎功能不全和肝臟損傷伴隨天門冬氨酸轉胺酶 (AST) 升高、丙氨酸轉胺酶 (ALT) 升高或總膽紅素升高。此外，CRS 情況下可能會出現伴隨纖維蛋白原濃度偏低的廣泛性血管內凝固 (DIC)、微血管滲漏症候群 (CLS)、巨噬細胞活化症候群 (MAS) 和噬血球形淋巴組織增生症 (HLH)。應對病人密切監測這些事件的徵兆或症狀，包括發燒。

兒童和年輕成人 B 細胞 ALL 病人的重度 CRS 危險因子為 Kymriah 輸注之前的高腫瘤負荷、淋巴細胞清除性化療後不受控或加速的腫瘤負荷、活動性感染和 Kymriah 輸注後早期發生發燒或 CRS。已確實在 Kymriah 輸注之前的高腫瘤負荷是成人 DLBCL 病人發生重度 CRS 的風險因子。

在兒童和年輕成人 B 細胞 ALL 病人中 Kymriah 給藥之前，應盡力降低和控制病人的腫瘤負荷。

在所有適應症中，應對感染提供適當的預防性和治療性治療，並確保任何現有感染均已完全緩解。CRS 期間也可能發生感染，並可能增加致死事件的風險。

Kymriah 相關細胞激素釋放症候群的處置

CRS 應依據病人的臨床表徵並根據表 5-1 中提供的 CRS 建議方式進行處置。含 Anti-IL-6 療法 (例如 tocilizumab) 已應用於處理 Kymriah 相關的中度或重度 CRS。在 Kymriah 輸注之前，必須確保治療現場足以為每位病人提供至少兩劑 tocilizumab 的存量，治療中心應能及時取得額外劑量的 tocilizumab。在危及生命的緊急情況下可給予皮質類固醇。在使用 tocilizumab 和皮質類固醇後，Tisagenlecleucel (Kymriah) 可維持增長並持續作用。具有醫學上顯著心臟功能障礙的病人應按重症照護標準進行處置，例如考慮採用心臟超音波等措施。不建議使用腫瘤壞死因子 (TNF) 拮抗劑處置 Kymriah 相關 CRS。

表 5-1 CRS 之處置建議

細胞激素釋放症候群嚴重程度	處置
先兆症候群： 輕度發燒、疲倦、厭食	親身觀察；排除感染；如果嗜中性白血球低下，則按照當地準則給予抗生素；提供症狀性支持。
細胞激素釋放症候群需要輕度介入 - 以下一項或多項： - 發燒 - 缺氧 - 輕度低血壓	根據需要給予退燒藥、氧氣、靜脈輸液和/或低劑量血管加壓劑。
細胞激素釋放症候群需要中度到積極介入 - 以下一項或多項： - 儘管有靜脈輸液和血管加壓劑支持，血流動力仍不穩定 - 呼吸窘迫惡化，包括肺部浸潤、氧氣需求增加 (包括高流量氧氣和/或需要機械通氣法) - 快速臨床惡化	<ul style="list-style-type: none">• 根據需要給予高劑量或多種血管加壓劑、氧氣、機械通氣法和/或其他支持性照護。• 給予 tocilizumab。<ul style="list-style-type: none">- 體重低於 30 公斤的病人：1 小時靜脈輸注 12 mg/kg。- 體重 ≥ 30 公斤的病人：1 小時靜脈輸注 8 mg/kg (最大劑量 800mg)。 如果臨床上未出現改善，則視需要在最短間隔 8 小時的條件下重複 tocilizumab 給藥。 如果對第二劑 tocilizumab 沒

有出現反應，考慮使用第三劑 tocilizumab 或尋求治療細胞激素釋放症候群的替代措施。
限制最多共 4 劑 tocilizumab。
• 如果在第一劑 tocilizumab 給藥後 12 至 18 小時內未出現臨床改善，或在任何時間發生惡化，則以 2 mg/kg 作為 methylprednisolone 給藥的初始劑量，然後每天給予 2 mg/kg，直到不再需要血管加壓劑和高流量氧氣為止，之後逐漸減量。

神經毒性

使用 Kymriah 經常會出現神經毒性，尤其是腦病變的徵兆和症狀、意識混亂狀態和/或譫妄，可能很嚴重或危及生命。其他表徵包括意識下降、癲癇發作、退化性失語和語言障礙。大多數神經毒性發生在 Kymriah 輸注後 8 週內，且為短暫性。神經事件發生的中位數時間在 B 細胞 ALL 為 7 天，在 DLBCL 為 6 天。緩解的中位數時間在 B 細胞 ALL 為 7 天，DLBCL 為 13 天。神經事件可與 CRS 同時發生、在 CRS 緩解後發生或在未出現 CRS 的情況下發生。

應監測病人是否出現神經事件。如發生神經事件，病人應根據潛在的病理生理學並按照當地的照護標準進行診斷性檢查和處置。

感染和嗜中性白血球低下症合併發燒 (febrile neutropenia)

患有活動性、不受控制感染的病人在感染緩解前不應開始 Kymriah 治療。在 Kymriah 輸注之前，應根據先前免疫抑制程度，遵循標準準則則給予感染之預防。

Kymriah 輸注後，病人常出現嚴重感染，包括危及生命或致命的感染。應監測病人的感染徵兆和症狀並進行適當治療。適當狀況下，應給予預防性抗生素，並應在使用 Kymriah 治療前和治療期間進行定期監測。感染已知會使併發的 CRS 病程和處置複雜化。

在 Kymriah 輸注後的病人中常觀察到嗜中性白血球低下症合併發燒，並可能與 CRS 同時發生。若發生嗜中性白血球低下症合併發燒，應根據醫療指示對感染進行評估，並以廣效抗生素、輸液和其他支持性照護進行適當的處置。

在 Kymriah 輸注後達到完全緩解的病人中，其所造成之免疫球蛋白濃度偏低會增加感染的風險。對於免疫球蛋白濃度偏低的病人，應根據年齡和標準特定準則，實施例如免疫球蛋白替代療法或預先防範措施，並留意感染的徵兆和症狀。

長期血球低下

在淋巴細胞清除性化療和 Kymriah 輸注後，病人可能會有持續數週的血球低下，應按照標準準則進行處置。在 Kymriah 治療後 28 天有血球低下的大多數病人在治療後三個月內降至第 2 級或以下。長期嗜中性白血球低下症與感染風險的增加有關。骨髓生長因子，特別是顆粒球巨噬細胞刺激因子 (GM-CSF)，有可能使 CRS 症狀惡化，不建議在 Kymriah 輸注後的前 3 週內或 CRS 緩解前使用。

繼發性惡性腫瘤

接受 Kymriah 治療的病人可能罹患繼發性惡性腫瘤，因此應終生接受繼發性惡性腫瘤的監測。若出現繼發性惡性腫瘤，應聯絡諾華公司並依指示與說明，進行檢測用病人檢體的收集。

低丙型免疫球蛋白血症

Kymriah 輸注後，病人可能出現低丙型免疫球蛋白血症和無丙型免疫球蛋白血症。接受 Kymriah 治療後，應監測免疫球蛋白濃度。對於免疫球蛋白濃度偏低的病人，應根據年齡和標準準則，採取例如感染預防措施、預防性抗生素和免疫球蛋白替代療法或預先防範措施。

活疫苗

目前尚未研究在 Kymriah 治療期間或之後以活疫苗產生免疫的安全性。不建議在淋巴細胞清除性化療開始前至少 6 週、Kymriah 治療期間和直到 Kymriah 治療後於免疫力復原前接種活疫苗。

腫瘤溶解症候群

偶爾會觀察到可能發生嚴重症狀的腫瘤溶解症候群 (TLS)。為了讓 TLS 的風險降到最低，在 Kymriah 輸注之前，尿酸升高或高腫瘤負荷的病人應接受 allopurinol 或其他替代的預防療法。應監測 TLS 的徵兆和症狀，並根據標準準則處理相關事件。

治療前幹細胞移植

不建議病人在進行異體幹細胞移植 (SCT) 四個月內接受 Kymriah 治療，因為 Kymriah 有惡化移植植物抗宿主疾病 (GVHD) 的潛在風險。製造 Kymriah 的白血球分離術應在異體 SCT 至少 12 週後進行。

病毒再活化

病毒再活化 (例如 B 型肝炎病毒 (HBV) 再活化) 可能發生在接受直接對抗 B 細胞之藥物治療的病人中, 並可能導致爆发性肝炎, 肝衰竭和死亡。

曾接受抗 CD19 療法的治療

在曾暴露於 CD19 導向療法的病人中使用 Kymriah 的經驗有限。若病人經先前的抗 CD19 治療後, 發生 CD19(-) 白血病復發, 則不建議使用 Kymriah。

對血清學檢測的干擾

由於使用於製造 Kymriah 的慢病毒 (Lentivirus) 載體和 HIV 之間具有有限和短區段的相同基因資訊, 某些市售 HIV 核酸檢測 (NAT) 可能產生偽陽性結果。

聚葡萄糖 40 和 dimethyl sulfoxide (DMSO) 的含量

本藥品每 mL 含 11 mg 聚葡萄糖 40 和 82.5 mg dimethyl sulfoxide (DMSO)。已知這些賦形劑中的每一種都可能在注射給藥後引起過敏性反應。之前未曾暴露於聚葡萄糖和 DMSO 的病人應在輸注期的前幾分鐘內接受密切觀察。

對胎兒的風險

沒有臨床前或臨床資料可評估 Kymriah 是否會對孕婦或胎兒構成風險 (請參閱「懷孕、哺乳期、具生育能力的女性和男性」)。

對駕駛及機械操作能力之影響

由於潛在的神經毒性, 包括意識改變或癱瘓, 接受 Kymriah 的病人在輸注後 8 週內可能會有有意識或協調能力改變或減弱的風險。建議病人在此初始階段勿駕駛和從事危險的職業或活動, 例如操作重型或可能造成危險的機器。

6 藥物不良反應

安全性資料總結

安全性評估乃依據兩項多中心樞紐臨床試驗中, 接受 Kymriah 的 194 名病人 (兒童和年輕成人 B 細胞 ALL 病人和 DLBCL 病人) 之資料。

兒童和年輕成人 B 細胞 ALL 病人

根據一項多中心、樞紐臨床試驗 CCTL019B2202, 共 79 名接受 Kymriah 輸注的病人, 歸納出本節所述之不良反應。

- 最常見的非血液學不良反應 (≥40%) 為細胞激素釋放症候群 (77%)、感染 (73%)、低丙型肝炎病毒血症 (53%) 和發燒 (42%)。
- 最常見的血液學實驗室檢驗數值異常為白血球減少 (100%)、血紅素減少 (100%)、嗜中性白血球減少 (100%)、淋巴球減少 (100%) 和血小板減少 (97%)。
- 89% 的病人通報第 3 和第 4 級不良反應。最常見 (> 40%) 的第 3 和第 4 級非血液學不良反應為細胞激素釋放症候群 (48%)。
- 最常見 (> 40%) 的第 3 和第 4 級血液學實驗室異常為白血球減少 (97%)、淋巴球減少 (96%)、嗜中性白血球減少 (95%)、血小板減少 (77%) 和血紅素減少 (48%)。
- 相較於輸注 8 週後 (51% 的病人), 輸注後最初 8 週內 (82% 的病人) 更常觀察到第 3 或第 4 級不良反應。

DLBCL

根據一項全球多國多中心試驗 (即正在進行的樞紐臨床試驗 CCTL019C2201), 共 115 名接受 Kymriah 輸注的病人, 歸納出本節所述之不良反應。

- 最常見的非血液學不良反應為細胞激素釋放症候群 (57%)、感染 (58%)、發燒 (35%)、腹瀉 (31%)、噁心 (29%)、疲倦 (27%) 和低血壓 (25%)。
- 最常見的血液學實驗室檢驗數值異常為淋巴球減少 (100%)、白血球減少 (99%)、血紅素減少 (99%)、嗜中性白血球減少 (97%) 和血小板減少 (95%)。
- 88% 的病人通報第 3 和第 4 級不良反應。最常見的第 3 和第 4 級非血液學不良反應為感染 (34%) 和細胞激素釋放症候群 (23%)。
- 最常見 (> 25%) 的第 3 和第 4 級血液學實驗室異常為淋巴球計數減少 (95%)、嗜中性白血球減少 (82%)、白血球減少 (78%)、血紅素減少 (59%) 和血小板減少 (56%)。
- 相較於輸注 8 週後 (48% 的病人), 輸注後最初 8 週內 (82% 的病人) 更常觀察到第 3 和第 4 級不良反應。

表 6-1 臨床試驗中觀察到的藥物不良反應

藥物不良反應 (MedDRA 系統器官分類)	試驗 B2202 (N=79) + 試驗 C2201 (N=115)		
	極常見 (≥1/10)	常見 (≥1/100 至 <1/10)	少見 (≥1/1000 至 <1/100)
感染及寄生蟲感染 ¹⁾	感染 - 病原體不明 病毒感染 細菌感染 真菌感染		

血液及淋巴系統疾病	貧血 出血 ²⁾ 嗜中性白血球低下症合併發燒 嗜中性白血球低下症 血小板低下	噬血球形淋巴組織球增生 白血球低下 全血球低下 凝血病變 淋巴球低下	B 細胞再生障礙
免疫系統疾病	細胞激素釋放症候群 低丙型肝炎病毒血症 ³⁾	輸注相關反應 移植抗宿主疾病	
代謝及營養疾病	食慾減退 低血鉀 低血磷 低血鎂 低血鈣	低白蛋白血症 高血糖 低血鈉 高尿酸血症 體液過多 高血鈣 腫瘤溶解症候群 高血鉀 高血磷 高血鈉 高血鎂	
精神疾病	焦慮 譫妄 ⁴⁾ 睡眠障礙 ⁵⁾		
神經系統疾病	頭痛 ⁶⁾ 腦病變 ⁷⁾	頭暈 ⁸⁾ 周邊神經病變 ⁹⁾ 震顫 ¹⁰⁾ 運動功能障礙 ¹¹⁾ 痙攣 ¹²⁾ 言語障礙 ¹³⁾ 神經痛 ¹⁴⁾ 運動失調 ¹⁵⁾	缺血性腦梗塞
眼部疾病		視力障礙 ¹⁶⁾	
心臟疾病	心律不整 ¹⁷⁾	心臟衰竭 ¹⁸⁾ 心跳驟停	
血管疾病	低血壓 ¹⁹⁾ 高血壓	血栓 ²⁰⁾ 微血管滲漏症候群	潮紅
呼吸道、胸腔及縱膈腔疾病	咳嗽 ²¹⁾ 呼吸困難 ²²⁾ 缺氧	口咽疼痛 ²³⁾ 肺水腫 ²⁴⁾ 鼻塞 肋膜積水 呼吸急促 急性呼吸窘迫症候群	肺浸潤
胃腸道疾病	腹瀉 噁心 嘔吐 便秘 腹痛 ²⁵⁾	口腔炎 腹脹 口乾 腹水	
肝臟疾病		高膽紅素血症	
皮膚及皮下組織疾病	皮疹 ²⁶⁾	搔癢 紅斑 多汗 夜間盜汗	
肌肉骨骼及結締組織疾病	關節痛	背痛 肌痛 肌肉骨骼疼痛	
腎臟及泌尿道疾病	急性腎損傷 ²⁷⁾		
全身性疾病及注射部位症狀	發熱 倦怠 ²⁸⁾ 水腫 ²⁹⁾ 疼痛 ³⁰⁾ 寒顫	類流感疾病 無力 多重器官功能異常症候群	
實驗室檢驗	淋巴球計數減少 * 白血球計數減少 * 血紅素減少 * 嗜中性白血球計數減少 * 血小板計數減少 * 天門冬胺酸轉胺酶升高	丙胺酸轉胺酶升高 高血膽紅素升高 體重減輕 血清鐵蛋白 (ferritin) 升高 血纖維蛋白原減少 國際標準化比值 (INR) 升高 纖維蛋白 D 二聚體 (D dimer) 升高 活化部分凝血活酶時間 (aPTT) 延長 血中鹼性磷酸酶濃度升高 凝血酶原時間延長	

- 1¹ 採用的感染及寄生蟲感染是高位分組術語 (high level group terms)。
 - 2² 出血包括肛門出血、血尿、導管部位出血、腦出血、結膜出血、挫傷、出血性膀胱炎、十二指腸潰瘍出血、瀰漫性血管內凝血、鼻出血、眼挫傷、胃腸道出血、牙齦出血、血便、關節血腫、吐血、血尿、咳血、大腸出血、黑便、經血過多、口腔出血、腹膜血腫、瘀斑、咽部出血、術後出血、肺出血、紫斑症、視網膜出血、創傷性出血、腫瘤出血、上胃腸道出血、陰道出血。
 - 3³ 低丙型免疫球蛋白血症包括免疫球蛋白減少、血中免疫球蛋白 A 減少、血中免疫球蛋白 G 減少、血中免疫球蛋白 M 減少、免疫不全、常見變異性免疫不全、低丙型免疫球蛋白血症。
 - 4⁴ 譫妄包括躁動、譫妄、幻覺、幻影、易怒、靜坐不能。
 - 5⁵ 睡眠障礙包括睡眠障礙、失眠、夢魘。
 - 6⁶ 頭痛包括頭痛及偏頭痛。
 - 7⁷ 腦病變包括意識清醒程度下降、精神狀態改變、自動性、認知異常、意識不清、注意力不集中、腦病變、嗜睡、精神萎靡、記憶力減退、代謝性腦病變、思維異常。
 - 8⁸ 頭暈包括頭暈、昏厥前期及昏厥。
 - 9⁹ 周邊神經病變包括感覺異常、周邊感覺神經病變、周邊神經病變、感覺過敏、感覺遲鈍。
 - 10¹⁰ 震顫包括運動困難及震顫。
 - 11¹¹ 運動功能障礙包括肌肉痙攣、肌肉抽搐、肌陣攣、肌肉病變。
 - 12¹² 癲癇包括癲癇發作、全身性僵直陣攣發作、癲癇重積狀態。
 - 13¹³ 言語障礙包括言語障礙、發聲不良、失語症。
 - 14¹⁴ 神經痛包括神經痛、坐骨神經痛。
 - 15¹⁵ 運動失調包括運動失調、動輒障礙。
 - 16¹⁶ 視力障礙包括視力模糊、視力障礙。
 - 17¹⁷ 心律不整包括心房顫動、室上性心搏過速、心搏過速、心室期外收縮。
 - 18¹⁸ 心臟衰竭包括心臟衰竭、左心室功能障礙、充血性心臟衰竭、右心室功能障礙。
 - 19¹⁹ 低血壓包括低血壓、姿勢性低血壓。
 - 20²⁰ 血栓包括深層靜脈血栓、栓塞、肺栓塞、血栓、腔靜脈血栓、靜脈血栓。
 - 21²¹ 咳嗽包括咳嗽、咳嗽帶痰、上呼吸道咳嗽症候群。
 - 22²² 呼吸困難包括呼吸困難、運動性呼吸困難、呼吸窘迫、呼吸衰竭。
 - 23²³ 咽喉疼痛包括口腔疼痛、咽喉疼痛。
 - 24²⁴ 肺水腫包括急性肺水腫、肺水腫。
 - 25²⁵ 腹痛包括腹痛、上腹部疼痛、腹部不適。
 - 26²⁶ 皮疹包括皮膚炎、瘙癢樣皮膚炎、接觸性皮炎、皮疹、斑丘疹、丘疹、瘡疹。
 - 27²⁷ 急性腎損傷包括急性腎損傷、無尿、氮血、血中肌酸酐異常、血中肌酸酐升高、腎衰竭、腎小管功能障礙、腎小管壞死。
 - 28²⁸ 倦怠包括倦怠、不適。
 - 29²⁹ 水腫包括周邊水腫、全身水腫、局部水腫、臉部水腫、周邊腫脹。
 - 30³⁰ 疼痛包括疼痛、四肢疼痛。
- * 頻率依實驗室數值計算。事件僅採計病人在基準點後觀察到的最差級別。

自發性通報與文獻案例之藥物不良反應 (發生率不明)

經由自發性案例報告、文獻案例、擴大供應計劃和全球註冊試驗以外的臨床試驗，目前已從 Kymriah 的上市後經驗衍生而出以下藥物不良反應。因為這些自行通報不良反應是來自於大小不定的族群，因此無法確實估計其發生頻率或確立與 tisagenlecleucel 暴露之因果關係。

發生頻率未知：過敏性反應、輸注相關反應。

特定藥物不良反應的說明

細胞激素釋放症候群

在進行中的兒童和年輕成人 B 細胞 ALL (N = 79) 臨床試驗中，77% 的病人發生 CRS (48% 為依據 Penn 分級系統的第 3 或第 4 級) (Porter et. al, 2015)。在 Kymriah 輸注的 30 天內發生兩例死亡，其中一名病人在可能發生 CRS 的情況下死於白血病惡化，另一名病人在 CRS、腹部腔室症候群、凝血異常和腎衰竭病程緩解期間出現致命性顱內出血。

在進行中的 DLBCL 臨床試驗中 (N = 115)，57% 的病人通報 CRS (23% 為第 3 或第 4 級)。

根據 Penn 量表將細胞激素釋放症候群分級如下：第 1 級：輕度反應，需要支持性照護；第 2 級：中度反應，需要靜脈輸注療法；第 3 級：嚴重反應，需要低劑量血管加壓劑或補充氧氣；第 4 級：危及生命的反應，需要高劑量血管加壓劑或插管；第 5 級：死亡。

有關 CRS 的臨床處置，請參閱「警語和注意事項」以及表 5-1。

感染和嗜中性白血球低下症合併發燒

在 B 細胞 ALL 病人中，48% 的病人在 Kymriah 輸注後出現可能危及生命或致死的嚴重感染 (第 3 級以上)。整體發生率 (所有級別) 為 73% (不明病原 57%、病毒 38%、細菌 27% 和真菌 15%) (請參閱「警語和注意事項」)。在 Kymriah 輸注後 8 週內，43% 的病人出現任何類型的感染。

在 DLBCL 病人中，34% 的病人出現可能危及生命或致死的嚴重感染 (第 3 級以上)。整體發生率 (所有級別) 為 58% (不明病原 48%、細菌 15%、真菌 11% 和病毒 11%) (請參閱「警語和注意事項」)。37% 的病人在 8 週內出現任何類型的感染。

在 34% 的兒童和年輕成人 B 細胞 ALL 病人和 17% 的 DLBCL 病人中觀察到嚴重的嗜中性白血球低下症合併發燒 (第 3 或第 4 級)。關於 Kymriah 輸注前後對嗜中性白血球低下症合併發燒的處置，請參閱「警語和注意事項」。

長期白血球低下

依據先前的化療和 Kymriah 療法，白血球低下極常見。所有兒童和年輕成人 B 細胞 ALL 病人在 Kymriah 輸注後的任何時間出現第 3 或第 4 級白血球低下。依據實驗室檢查發現，Kymriah 輸

注後在第 28 天前未獲緩解的第 3 和第 4 級白血球低下，包括白血球 (57%)、嗜中性白血球 (54%)、淋巴球 (44%)、血小板 (42%) 計數減少及血紅素下降 (13%)。

在 DLBCL 的成人病人中，所有的病人在 Kymriah 輸注後的任何時間出現第 3 和第 4 級白血球低下。依據實驗室檢查發現，Kymriah 輸注後在第 28 天前未獲緩解的第 3 和第 4 級白血球低下，包括血小板 (39%)、淋巴球 (29%)、嗜中性白血球 (25%)、白血球 (21%) 計數減少及血紅素下降 (14%)。

神經毒性事件

大多數神經毒性事件發生在輸注後 8 週內，且為短暫性。兒童和年輕成人 B 細胞 ALL 病人在 Kymriah 輸注後 8 週內，39% 的病人 (13% 為第 3 或第 4 級) 出現腦病變和 / 或譫妄的表徵。DLBCL 病人在 Kymriah 輸注後 8 週內，則有 20% (11% 為第 3 或第 4 級) 的病人出現這些表徵。

另一種最常見的神經事件為頭痛 (兒童和年輕成人 B 細胞 ALL 病人佔 35%，DLBCL 病人佔 21%)。

低丙型免疫球蛋白血症

接受 Kymriah 治療的 r/r ALL 病人，有 53% 的病人發生低丙型免疫球蛋白血症，而 r/r DLBCL 病人，有 17% 的病人發生了低丙型免疫球蛋白血症。

曾接受 Kymriah 的孕婦可能會有低丙型免疫球蛋白血症。接受 Kymriah 治療的母親的新生兒應進行免疫球蛋白濃度評估。

7 交互作用

目前未對 tisagenlecleucel (Kymriah) 進行藥動藥效學的藥物交互作用研究。

目前對於併用已知可抑制 T 細胞功能的藥劑尚未進行正式研究。根據細胞激素釋放症候群治療給予 tocilizumab 和類固醇，並不影響 CAR-T 細胞的擴增和持久性。目前對於併用已知可促進 T 細胞功能的藥劑尚未進行研究，其效果目前未知。

8 懷孕、哺乳、具生育能力的女性和男性

8.1 懷孕

風險摘要

沒有在懷孕女性中使用 Kymriah 的資料。目前未進行過動物試驗評估 Kymriah 用於懷孕女性是否會導致胎兒傷害。目前尚不清楚 Kymriah 是否可能透過胎盤轉移給胎兒並導致胎兒毒性 (包括 B 細胞淋巴球減少症)。Kymriah 不建議用於懷孕女性或具有生育能力但未使用避孕措施的女性。

應告知懷孕女性藥物對於胎兒的潛在風險。若於 Kymriah 治療後懷孕，應與主治醫師討論相關情況。

接受 Kymriah 的懷孕女性可能會有低丙型免疫球蛋白血症。接受 Kymriah 治療的母親生產的新生兒應進行免疫球蛋白濃度的評估。

8.2 哺乳

目前仍不清楚 Kymriah 細胞是否會分泌至人類乳汁中。目前無法排除對接受哺乳嬰兒的可能風險。應告知正在哺乳的女性以母乳哺餵嬰兒的潛在風險。

接受 Kymriah 治療後，哺乳相關問題應與主治醫師討論。

8.3 具生育能力的女性與男性

Kymriah 有可能導致胎兒毒性。

懷孕檢測

應確認具有生育能力女性的懷孕狀況。具有生育潛能的性活躍女性在開始使用 Kymriah 治療之前應進行妊娠試驗。

避孕

在 Kymriah 給藥後，具有生育能力的女性應該使用有效的避孕措施 (即，導致懷孕率低於 1% 的方法)。

曾接受 Kymriah 治療的性生活活躍男性，應該在與具有生育能力的女性或懷孕女性性交時使用保險套。

關於接受 Kymriah 治療後，應持續避孕多長時間，目前未有足夠的曝曬量資料可提供建議。

應與主治醫師討論在 Kymriah 療法後的懷孕或使他人受孕的情況。

有關接受淋巴細胞清除性化療病人的有效避孕措施等資訊，請參閱淋巴細胞清除性化療的處方資訊。

不孕

沒有關於 Kymriah 對男性或女性生育能力影響的資料。目前未在動物試驗中評估過 Kymriah 對男性和女性生育能力的影響。

9 藥物過量

不適用。

10 臨床藥理學

在將 Kymriah 輸注到兒童和年輕成人 r/r B 細胞 ALL 和 r/r DLBCL 病

人後，CAR-T 陽性細胞在一開始通常呈現快速擴增，之後以較慢的雙指數下降。

兒童 B 細胞 ALL 病人的細胞動力學

下表 10-1 總結在兒童和年輕成人 B 細胞 ALL 病人中的 tisagenlecleucel 細胞動力學參數資料。

根據 qPCR 測量，相較於無反應 (NR) 病人 (n = 12)，CR/CRi 病人 (n = 105) 的最大擴增 (Cmax) 大約高 61.2%。在綜合試驗 B2202 和 B2205J 中，目前在 CR/CRi 病人中已檢測到轉殖基因持續達 916 天。這些資料顯示擴增和持久性對引發臨床反應的可能作用。相較於 CR/CRi 病人 (N = 105)，在無反應病人 (N = 12) 中觀察到延遲和較低程度的擴增。

表 10-1 兒童和年輕成人 r/r B 細胞 ALL 中的 tisagenlecleucel 細胞動力學參數 (試驗 B2202, B2205J)

參數	統計摘要	出現反應病人 (CR/CRi) N=105	無反應病人 (NR) N=12
Cmax (copies/μg)	幾何平均值 (CV%), n	35,300 (154.0), 103	21,900 (80.7), 10
Tmax (天)	中位數 [最小值; 最大值], n	9.83 [5.70;27.8], 103	20.1 [12.6;62.7], 10
AUC _{0-28天} (copies/μg*天)	幾何平均值 (CV%), n	309,000 (178.1), 103	232,000 (104.5), 8
T _{1/2} (天)	幾何平均值 (CV%), n	25.2 (307.8), 71	3.80 (182.4), 4
T _{持續} (天)	中位數 [min;max], n	166 [20.9; 916], 103	28.8 [26.7; 742], 9

DLBCL 病人的細胞動力學

下表 10-2 中總結在 DLBCL 病人中的 tisagenlecleucel 細胞動力學參數資料。

依據第 3 個月的臨床反應，AUC_{0-28d} 和 Cmax 在出現反應 (CR 和 PR) 和無反應病人 (SD、PD 和具有未知反應狀態的病人) 之間相似。

表 10-2 r/r DLBCL 病人的 tisagenlecleucel 細胞動力學參數

參數	統計摘要	出現反應病人 (CR 和 PR) N=43	無反應病人 (SD/PD/未知) N=72
Cmax (copies/μg)	幾何平均值 (CV%), n	5840 (254.3), 43	5460 (326.8), 65
Tmax (天)	中位數 [最小值; 最大值], n	9.00 [5.78;19.8], 43	8.84 [3.04;27.7], 65
AUC _{0-28天} (copies/μg*天)	幾何平均值 (CV%), n	61200 (177.7), 40	67000 (275.2), 56
T _{1/2} (天)	幾何平均值 (CV%), n	129 (199.2), 33	14.7 (147.1), 44
T _{last} (天)	中位數 [最小值; 最大值], n	551 [17.1; 1030], 43	61.4 [19.8; 685], 56

tocilizumab 和皮質類固醇合併療法

在接受 tocilizumab 或低劑量類固醇以處置 CRS 的病人中，tisagenlecleucel 轉殖基因在給予 tocilizumab 和低劑量類固醇後可繼續擴增和持續。

藥物治療組，ATC

ATC 編碼：L01XX71。

作用機轉 (MOA)

Tisagenlecleucel 是一種自體免疫細胞癌治療法，其涉及用編碼嵌合抗原受體 (chimeric antigen receptor, CAR) 的轉殖基因改編病人自身的 T 細胞，以辨識和消除表現 CD19 之細胞。CAR 由識別 CD19 的鼠類單鏈抗體片段，與來自 4-1BB (CD137) 和 CD3 zeta 的細胞內訊息傳導結構區域融合。CD3 zeta 對於啟動 T 細胞活化和抗腫瘤活性非常重要，同時 4-1BB 能增強 tisagenlecleucel 的擴增和持久性。在與表現 CD19 之細胞結合後，CAR 傳遞訊息以促進 T 細胞擴增和 tisagenlecleucel 的持久性。

細胞動力學

分佈

在兒童和年輕成人 B 細胞 ALL 病人中，已顯示 tisagenlecleucel 可存在於血液以及骨髓中超過 2 年。Tisagenlecleucel 在血液和骨髓的分配比例，在第 28 天，骨髓中的含量是血液中的 47.2%，而在第 3 和第 6 個月，則分別為 68.3% 和 69% (試驗 B2202 和 B2205J)。在兒童和年輕成人 B 細胞 ALL 病人 (試驗 B2101J) 中，Tisagenlecleucel 也運行並持續存於腦脊髓液長達 1 年。

在成人 DLBCL 病人 (試驗 C2201) 中，對於完全反應 (CR) 病人，可在周邊血液中檢測出 tisagenlecleucel 長達 3 年，而在骨髓中則到第 9 個月。在血液和骨髓的分配比例，在反應和非反應病人中，在第 28 天，骨髓中的含量是血液中的 70%，而在第 3 個月時則為 50%。

代謝

不適用，Kymriah 是一種免疫細胞療法。

排除

Kymriah 的排除型態包括周邊血液以及骨髓的雙指數下降。

線性 / 非線性

劑量與 AUC_{0-28d} 或 Cmax 之間沒有明顯的關係。

特殊族群

老年族群 (65 歲以上)

Kymriah 用於 r/r B 細胞 ALL 老人病人的療效安全性尚未建立，Kymriah 的臨床試驗未納入足夠數量 65 歲以上病人可評估其反應是否與較年輕族群相當。

在 DLBCL 病人中，動力學參數相對於年齡 (22 至 76 歲) 的散佈圖顯示細胞動力學參數與年齡間無顯著關係。

性別

在 B 細胞 ALL 和 DLBCL 病人中，性別不是影響 tisagenlecleucel 擴增的顯著特徵。在試驗 B2202 有 43% 的女性病人和 57% 的男性病人，而在試驗 C2201 則有 38% 的女性病人和 62% 的男性病人。

種族 / 人種

在兒童和年輕成人 ALL 和 DLBCL 病人中，種族 / 人種對 Kymriah 擴增的影響證據有限。在試驗 B2202 中，有 73.4% 白種人、12.7% 亞洲人和 13.9% 其他種族病人。

在試驗 C2201 中，有 85% 白種人、9% 亞洲人、4% 黑人或非裔美國人病人，以及 3 名 (3%) 病人種族未知。

體重

在 DLBCL 和 ALL 病人中，體重範圍為 (DLBCL: 38.4 至 186.7 公斤; ALL: 14.4 至 137 公斤)，qPCR 細胞動力學參數相對於體重的散佈圖顯示細胞動力學參數與體重之間沒有明顯的關係。

腎功能不全與肝功能不全

未在肝及腎功能不全的病人中進行 Kymriah 的研究。

先前幹細胞移植

先前的幹細胞移植並不影響 tisagenlecleucel 在兒童和年輕成人 B 細胞 ALL 病人或 DLBCL 成人病人中的擴增 / 持久性。

免疫原性

在臨床研究中，利用測定給藥前和給藥後血清中的抗鼠 CAR19 抗體 (抗 mCAR19)，以測量 tisagenlecleucel 的體液免疫原性。大多數病人給藥前抗 mCAR19 抗體的檢測結果呈陽性，在兒童和年輕成人 ALL 病人中為 91.1% (B2202)，在 DLBCL 成人病人中為 93.9% (C2201)。在 40.5% 的兒童和年輕成人 ALL 病人，以及 8.7% 的 DLBCL 成人病人中，發現治療所誘發的抗 mCAR19 抗體。先前存在的和治療誘發的抗體與臨床反應的影響無關，也不影響 tisagenlecleucel 的擴增和持久性。沒有證據顯示，先前存在的和治療誘發的抗 mCAR19 抗體會影響 Kymriah 的安全性或療效。

在兒童和年輕成人 B 細胞 ALL 病人和 r/r DLBCL 成人病人中，並未觀察到 T 細胞免疫原性反應。

11 臨床試驗

急性淋巴性白血病 (ALL)

Kymriah 治療復發和難治型 (r/r) B 細胞 ALL 兒童和年輕成人病人的安全性和療效在一項樞紐試驗 (B2202) 和兩項支持性試驗 (B2205J 和 B2101J) 中進行評估。所有病人均在進入試驗研究之前或期間收集並冷凍保存白血球分離產物。

CCTL019B2202 (試驗 1)

樞紐試驗 (B2202) 是一項針對患有 r/r B 細胞急性淋巴性白血病的兒童和年輕成人病人進行的多中心、單臂、開放標記之第二期試驗。納入 97 名病人，其中 79 名接受 Kymriah 輸注；18 名病人在未接受 Kymriah 輸注 (8 名病人因為 Kymriah 製造相關問題；7 名病人與 3 名病人在等待 Kymriah 製造期間因死亡、不良事件未接受治療)。接受輸注的病人年齡介於 3 至 24 歲之間，8% 患有原發性難治疾病。61% 的病人先前曾接受幹細胞移植手術。大多數病人 (69/79, 87%) 在等待 Kymriah 時接受過橋接抗腫瘤療法。接受 Kymriah 輸注的 79 名病人中共有 76 名也在納入後和 Kymriah 輸注前接受淋細胞清除性療法。

本試驗之療效建立於主要療效指標整體緩解率 (ORR)，由獨立審查委員會 (IRC) 在輸注後 3 個月內評估確定之最佳整體反應，包括完全緩解 (CR) 和白血球計數不完全恢復的完全緩解 (CRi)，以及次要療效指標，包括緩解持續時間 (DOR)，與達到 CR 或 CRi 病人並且以流式細胞術檢測微量殘存疾病 (MRD) < 0.01% (MRD 陰性) 的比例。從 Kymriah 輸注到資料截止日的中位數時間為 24.2 個月 (範圍：4.5 至 35.1)。3 個月內的 ORR 為 82.3% (65/79)。有關本研究的療效結果，請參閱表 11-1。ORR 在所有次族群中呈現一致性。8 名病人接受 Kymriah 輸注後達到 CR 或 CRi 並在緩解期間進行移植。Kymriah 須在合格的 Kymriah 治療中心中，於住院和門診內給藥。

表 11-1 B2202: 患有復發 / 難治型 B 細胞急性淋巴性白血病 (ALL) 的兒童和年輕成人病人的療效結果

主要評估指標	N=79
整體緩解率 (ORR) ^{1,2} , n (%)	65 (82.3)
95% CI	(72.1, 90.0)
	p < 0.0001
CR ³ , n (%)	49 (62.0)
CRi ⁴ , n (%)	16 (20.3)
NR ⁵ , n (%)	7 (8.9)
無法評估, n (%)	7 (8.9)
關鍵次要試驗指標	N=79

CR 或 CRi 且骨髓 MRD 陰性 ^{6,7} , n (%)	64 (81.0)
95% CI	(70.6, 89.0)
	p < 0.0001
緩解持續時間 (DOR)⁸	N=65
第 12 個月無事件率 %	66.3
第 18 個月無事件率 %	66.3
中位數 (月) (95% 信賴區間)	未達到 (20.0, NE ⁹)
其他的次要試驗指標	N=79
整體存活率 (OS)	
第 12 個月存活率 %	76.4
第 24 個月存活率 %	66.3
中位數 (月) (95% 信賴區間)	未達到 (28.2, NE ⁹)

¹ 要求緩解狀態至少維持 28 天，無復發的臨床證據。

² 單尾虛無假說 H₀: ORR ≤ 20%，與對立假說 H_a: ORR > 20% 下，所計算出未經統計調整之精確 p 值。

³ CR (完全緩解) 的定義為骨髓中的芽細胞 <5%、血液中的循環芽細胞 <1%、沒有髓外疾病的證據，並且在沒有輸血的情況下周邊血球計數完全恢復 (血小板每微升 > 100,000 和絕對嗜中性白血球計數 [ANC] 每微升 > 1,000)。

⁴ CRi (完全緩解，但血球計數恢復不完全) 的定義為骨髓中的芽細胞 <5%、血液中的循環芽細胞 <1%，沒有髓外疾病的證據，並且在有或沒有輸血的情況下周邊血球計數沒有完全恢復。

⁵ NR = 無反應

⁶ MRD (微量殘存疾病) 陰性的定義為利用流式細胞術獲得 MRD <0.01%。

⁷ 單尾虛無假說 H₀: MRD 陰性緩解率 ≤ 15%，與對立假說 H_a: > 15% 下，所計算出未經統計調整之精確 p 值。

⁸ DOR 的定義為自 CR 或 CRi 發生起至由於潛在適應症復發或死亡的時間，以較早發生者為準 (N = 65)

⁹ NE = 無法估算

瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)

Kymriah 針對成年復發或難治型 (tr) 瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)，接受 ≥ 2 線化療 (包括 rituximab 和 anthracycline) 或自體造血幹細胞移植 (HSCT) 後復發的成年病人的安全性和有效性，在一項開放性、樞紐性、單臂研究中進行了評估。而 T 細胞豐富/組織細胞豐富型的大 B 細胞淋巴瘤 (THRBCL)、原發性皮膚大 B 細胞淋巴瘤、原發性縱隔 B 細胞淋巴瘤 (PMBCL)、老年人的 EBV 陽性 DLBCL、Richter 轉化和 Burkitt 淋巴瘤則未納入 C2201 試驗。CCTL019C2201

樞紐試驗 (C2201) 是一項針對復發或難治型 DLBCL 成人病人的多中心、單臂第二期試驗。在納入的 167 名病人中，115 名病人接受了 Kymriah 輸注。有 13 名病人 Kymriah 無法成功製造。其他未接受 Kymriah 輸注的原因包括在等待 Kymriah 製造期間死亡 (n = 16)、醫師決定 / 原發疾病惡化 (n = 16)、不良事件 (n = 4)、受試者決定 (n = 2) 和違反計畫書 (n = 1)。

已輸注病人的年齡中位數為 56 歲 (介於 22 至 76 歲)，76.5% 的病人納入時患有第 III-IV 期疾病，51% 的病人接受過 3 線以上的 DLBCL 前線治療。49% 的病人先前曾接受幹細胞移植手術。55% 的病人對最後一線治療為難治 (refractory)。所有病人均在進入試驗之前或期間收集並冷凍保存白血球分離術的起始材料。大多數病人 (103/115, 90%) 在等待 Kymriah 時接受過橋接療法，107/115 名病人 (93%) 曾接受淋巴細胞清除性化療。Kymriah 須在合格治療中心，於住院和門診內以靜脈輸注單一劑量。

本試驗之療效建立於主要療效指標整體反應率 (ORR)，由獨立審查委員會 (IRC) 依據 Lugano 分類 (Cheson 等人，2014 年) 評估的確定之最佳整體反應，包括完全反應 (CR) 和部分反應 (PR)。次要療效指標包括反應持續時間 (DOR) (表 11-3)。主要療效指標的分析群體為，99 名接受諾華美國工廠生產之 Kymriah 治療，且已追蹤至少 3 個月或在 Kymriah 給藥後提早停藥的病人。

在主要分析群體的 99 名病人 (表 11-2) 中，最佳 ORR 為 53.5% (53/99)，95% 信賴區間 (CI) 為 (43.2%，63.6%)。40 名病人 (40.4%) 達到 CR，13 名 (13.1%) 達到 PR。在這 40 名病人中，15 名病人最初出現 PR 的整體疾病反應，隨著時間改善至 CR；大多數病人 (13/15) 在 tisagenlecleucel 輸注後 6 個月內達到 PR 轉換為 CR。沒有病人在接受 Kymriah 輸注達到 CR 或 PR 後進行移植手術。

次族群分析顯示，主要人口和預後子族群的治療效果相似而一致。

表 11-2 C2201：不符合自體幹細胞移植之患有復發或難治性瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL) 的成人病人療效結果

主要評估指標 (主要分析群體)	N=99
整體反應率 (ORR) (CR+PR) ^{1,2} , 數量 (%)	53 (53.5)
95% CI	(43.2, 63.6)
	p < 0.0001
CR, 數量 (%)	40 (40.4)
PR, 數量 (%)	13 (13.1)
反應持續時間 (DOR)³	N=53
中位數 (月) (95% 信賴區間)	未達到 (10.0, NE ⁵)
第 12 個月無復發率 %	63.2%
第 18 個月無復發率 %	63.2%
其他的次要試驗終點 (全部病人)	N=115
整體存活率 (OS) ⁴	
中位數 (月) (95% 信賴區間)	10.3 (6.6, 21.1)
第 12 個月存活率 %	47.9%
第 24 個月存活率 %	39.1%

¹ 依據前 99 名接受諾華美國工廠生產之 Kymriah，並已完成至少 3 個月追蹤或提早停藥的病人計算 ORR

² 僅顯示敘述性統計量的 p 值，沒有推論解釋 (因為在先前的期中分析中，已拒絕 ORR <20% 之虛無假說，p < 0.0001)。

³ DOR 的定義為從達到 CR 或 PR (以先發生者為準) 到由於 DLBCL 復發或死亡的時間 (N = 53)

⁴ OS 的定義為從 Kymriah 輸注日起至由於任何原因引起之死亡日為止的時間 (N = 115)

⁵ NE = 無法估算

12 非臨床安全性資料

Kymriah 的非臨床安全性評估探討轉導的 T 細胞在體外和體內可能不受控的細胞生長安全性疑慮，以及劑量相關的毒性、生物分佈和持久性。依據這些研究未發現這類風險。

致癌性與致突變性

在齧齒類動物中的基因毒性分析和致癌性試驗不適合評估基因修飾細胞治療產品的嵌入致突風險。沒有適當的替代動物模型可供使用。

來自健康捐贈者和病人的 CAR 陽性 T 細胞 (Kymriah) 的體外擴增研究顯示，沒有 T 細胞轉型 (transformation) 和 / 或不朽 (immortalization) 的證據。以免免疫功能不全小鼠進行之體內研究中，在長達 7 個月 (代表免疫功能不全的小鼠模型最長且具意義的觀察期) 的觀察期中，並未顯示異常細胞生長的徵兆或殖株細胞擴增的徵兆。從 14 個獨立捐贈者 (12 名病人和 2 名健康志願者) 的 Kymriah 產品進行慢病毒 (Lentivirus) 載體的基因插入位點分析，沒有證據顯示會優先整合至受關注的基因附近，或使具有受關注整合位點的細胞優先過度生長。

生殖毒性

未進行非臨床生殖安全性試驗，因為沒有適當的動物模型可供使用。

幼年動物毒性試驗

未進行幼年毒性試驗。

13 藥物資訊

不相容性

在缺乏藥品相容性試驗下，本藥品不可與其他藥品混合。

存放的特殊注意事項

Kymriah 必須存放在溫度監控系統中，溫度 ≤ -120°C。有效期註明在產品標示上。請勿將產品解凍，直到準備使用。

部分國家的資料可能會不同。

Kymriah 必須放置在孩童無法取得且遠離孩童視線之處所。

使用與操作說明

請參閱「劑量療效與用法」。

特殊處理注意事項

未使用的產品與廢棄物應依當地法規丟棄。

請參閱適用於基因修飾生物產品之處理和棄置的當地生物安全準則。

Kymriah 產品應在機構內以密閉、防破、防漏的容器運送。

固體和液體廢物：所有接觸 Kymriah 的材料都應按照當地醫院程序，視為潛在的傳染性廢物進行處理和棄置。

製造廠 (含原料藥、成品製造及包裝)：

Novartis Pharma Stein AG, Novartis Technical Operations Schweiz, Stein Cell and Gene Therapy

地址：Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Switzerland

藥商：台灣諾華股份有限公司

地址：台北市中山區民生東路三段 2 號 8 樓

TWI-230921

CTL019 CDS v. 2.0 (2019-PSB/GLC-1066-s, 16-Jul-2019 corr 19-Sep-2019)